

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 2 5 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 8]

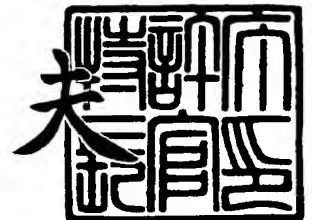
出 願 人 東ソー株式会社
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 1 月 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 0 9 1 3

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA211-0882

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 45/00

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市大神四丁目 1 番 2 の 1

 【氏名】 香川 巧

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市政所 4 丁目 6 番 1 号 - 2 1 0

 【氏名】 神原 武志

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県下松市東陽 3 丁目 7 号 4 号

 【氏名】 属 秀雄

【特許出願人】

 【識別番号】 000003300

 【氏名又は名称】 東ソー株式会社

 【代表者】 土屋 隆

 【電話番号】 (03)5427-5134

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 003610

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

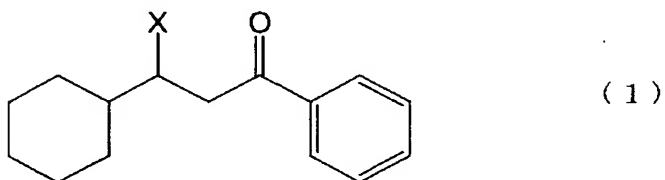
【書類名】 明細書

【発明の名称】 β -クロロケトン誘導体、その製造方法及びそれを用いたエノン誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) で示される 1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン。

【化 1】



(式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)

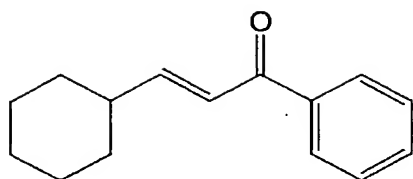
【請求項 2】 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン。

【請求項 3】 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンをハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸と反応させることを特徴とする請求項 1 に記載の一般式 (1) で示される 1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造方法。

【請求項 4】 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを塩化水素又は塩酸と反応させることを特徴とする請求項 2 に記載の 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造方法。

【請求項 5】 請求項 1 に記載の一般式 (1) で示される 1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン又は請求項 2 に記載の 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを、塩基で処理することを特徴とする下記式 (2) で示される 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製造方法。

【化 2】



(2)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明の 1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン及び 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンは医農薬の製造中間体として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンは各種公知文献に記載されている（例えば、特許文献 1 参照）。

【0003】

また、シクロヘキサノカルボキシアリドとアセトフェノンの反応により 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンが得られることが知られている（例えば、特許文献 2 参照）。

【0004】

さらに、一般的なアルデヒドとケトンの反応で生成する 3-ヒドロキシ-1-カルボニル化合物類（アルドール体）は、酸又は塩基により容易に脱水反応を起こし、 α , β 不飽和ケトン類又は α , β -不飽和エステル類が生成することが知られている（例えば、非特許文献 1 参照）。

【0005】

【特許文献 1】

特開平 11-80036 号公報

【特許文献 2】

国際公開第 02/041984 号パンフレット

【非特許文献 1】

Herbert O. House 著 “Modern Synthetic Reactions Second Edition” (1972) W. A. Benjamin, Inc. p. 632-637

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

従来の方法においては、得られる 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オン中に、条件によっては副反応物が生成し、高純度の目的物を得るためには、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等による精密精製が必要で、工業的な製法とは言えなかった。

【0007】

本発明は上記の課題に鑑みてなされたものであり、その目的は、工業的な 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製法を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

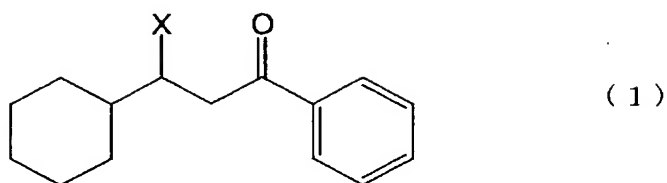
本発明者らは、工業的な 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製法について鋭意検討した結果、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドとアセトフェノンのリチウムエノレートの反応又はシクロヘキサンカルボキシアルデヒドとアセトフェノンのトリメチルシリルエノレートの反応により得られる 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを、ハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸と反応させ、1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンとし、引き続き塩基で処理することにより、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精密精製することなく高純度の 1-フェニル-3-シクロヘキシルプロペン-1-オンを得られることを見出し、本発明を完成させるに至った、

すなわち、本発明は、

①: 下記一般式 (1) で示される 1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン、

【0009】

【化3】

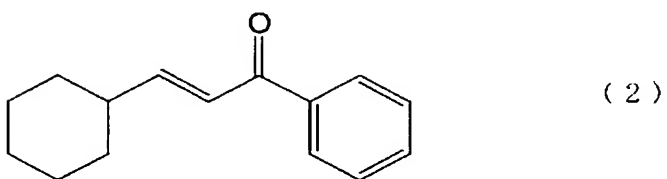


(式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)

- ②: 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン、
- ③: 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンをハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸と反応させることを特徴とする上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造方法、
- ④: 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを塩化水素又は塩酸と反応させることを特徴とする1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造方法、並びに
- ⑤: 上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン又は1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを、塩基で処理することを特徴とする下記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製造方法

【0010】

【化4】



である。

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0012】

本発明の上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲン-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造に使用する1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンは、従来公知の方法で調製することができる。例えば、シクロヘキサンカルボキシアリドと、予めアセトフェノンとリチウムジイソプロピルアミドより調製したアセトフェノンのリチウムエノレートをテトラヒドロフラン(以下THFと略す)中、-60℃以下で反応させる方法や、シクロヘキサンカルボキシアリドとアセトフェノンのシリルエノールエーテルを塩化チタン(IV)存在下、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中、-20℃～室温で反応させる方法等により容易に調製することができる。得られた1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンは、精製し本発明の方法に使用しても良いし、また精製することなく本発明の方法に使用することも可能である。

【0013】

本発明の上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲン-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンは、具体的には、1-フェニル-3-フルオロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン、1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン、1-フェニル-3-ブロモ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン及び1-フェニル-3-ヨウド-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを示す。

【0014】

本発明の上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲン-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンは、例えば上記の方法により得られた、1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを反応に不活性な溶媒中、ハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸と反応させることにより得る。

【0015】

本発明の方法に適用可能なハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸としては、具体的には、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸が挙げられる。

【0016】

本発明の方法において、1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造に使用するハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸とは、無水のハロゲン化水素、5～36重量%のハロゲン化水素酸水溶液、ハロゲン化水素及びハロゲン化水素酸の混合物、ハロゲン化水素を有機溶剤に溶解させた溶液を示す。例えば、1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを製造する場合には、無水の塩化水素、5～36重量%の塩酸水溶液、塩化水素及び塩酸の混合物、塩化水素を有機溶剤に溶解させた溶液を使用すればよい。また、ハロゲン化水素又はハロゲン化水素酸は、反応に用いる1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンに対して、通常1～100モル量使用する。

【0017】

本発明の上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンの製造に使用可能な溶剤としては、反応に不活性なものであればあらゆるものが適用可能であるが、具体的には、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、THF等のエーテル類、クロロベンゼン、o-クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素等があげられるが、好ましくは、ジクロロメタン、トルエン、THFであり、使用量としては反応に具するの1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンに対して3～100重量倍量使用する。

【0018】

本発明の方法において、上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを製造する際の反応温度及び時間としては、通常-40℃～30℃の温度範囲で1～12時間反応させる。

【0019】

本発明の方法において、1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン製造後の後処理としては、大量の水を添加した後、分液、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液により洗浄、濃縮することにより粗製の1-フェニ

ル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを得る。得られた粗製1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することなく次反応に使用可能であるが、必要に応じて精製しても何等问题はない。

【0020】

本発明において、上記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製法としては、粗製又は精製後の上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを、反応に不活性な溶剤中、塩基で処理する方法をとる。

【0021】

本発明の方法において、上記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製造に適用可能な塩基としては、特に限定するものではないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン等のアミン類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等アルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、反応に用いる上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-3-オンに対して、通常1~10モル量を使用する。また、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属炭酸塩を使用する場合は、固体をそのまま用いてもよく、水溶液として用いても良い。さらにアルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属炭酸塩を用いる場合は必要に応じてクラウンエーテル類、アンモニウム塩類等の相間移動触媒を用いても良い。

【0022】

本発明の方法において、上記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製造に適用可能な溶剤としては、反応に不活性なものであれば、特に限定するものではないが、具体的には、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、THF等のエーテル類、クロロベンゼン、*o*-クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素等が挙げられる。これらのうち、好ましくは、ジクロロメタン、トルエン、THFであり、使用量としては反応に用いる上記一般式(1)で示される1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンに対して通常3~100重量倍量使用する。

【0023】

本発明の方法において、上記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンを製造する際の反応温度及び時間としては、反応に使用する溶剤の種類及び塩基の種類により異なり、特に限定するものではないが、通常10~70℃の温度範囲で1~24時間の反応で反応は完結する。

【0024】

本発明の方法において、上記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンの製造の後処理としては、余剰の塩基類を酸で除去後、水洗、乾燥、濃縮、次いで少量のシリカゲルで着色成分を除去することにより、目的物である上記式(2)で示される1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンを高純度で得ることができる。

【0025】

【発明の効果】

本発明の方法によれば、新規な中間体を經由し、高純度の1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンを得る方法が提供され、本発明は工業的に極めて有意義である。

【0026】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。なお化合物の分析については下記機器を使用し実施した。

【0027】

(¹H-NMR及び¹³C-NMR測定)

Varian製Gemini-200を使用。

【0028】

(HPLCによる純度測定)

東ソー製CCPM, 東ソー製TSK gel 80TQA (4.6 mm ID×150 mm L)、東ソー製UV-8020検出器 (UV=254 nm)、溶離液: アセトニトリル/水=9/1 (vol/vol)、1 ml/minで測定。

【0029】

調製例 1

滴下ロート及び攪拌機を備えた、2000 mlの3つ口フラスコを窒素置換した後、これにジイソプロピルアミン (98.3 g, 971 mmol) 及びTHF (540 ml) を仕込み-70℃に冷却した。次いでこれにn-ブチルリチウム (15%ヘキサン溶液, 394 g, 922 mmol) を10分かけて滴下し、さらに同温度で1時間攪拌を行った。引き続き、同反応液に同温度で、アセトフェノン (116.7 g, 971 mmol) を滴下し、同温度で3時間攪拌した後、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (99.0 g, 883 mmol) を添加、さらに2時間反応を行った。

【0030】

反応終了後、0℃に冷却した飽和の塩化アンモニウム水溶液 (287 g) に反応液を添加、酢酸エチル (890 ml×2回) で抽出、濃縮の後粗製の1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを得た (194.8 g, 855 mmol)。

【0031】

実施例 1

滴下ロート及び攪拌子を備えた、2000 mlの3つ口フラスコに調製例1で得られた1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (93.5 g, 402 mmol) 及びジクロロメタン (850 g) を仕込み、-10℃に冷却した後、これに36%塩酸 (180 g, 1.78 mol) を30分かけて滴下し、さらに同温度で2時間反応を行った。

【0032】

反応終了後、水 (700 ml) を添加、攪拌後、分液、飽和の重曹水 (250 ml×3回) で洗浄の後、濃縮することにより1-フェニル-3-クロロ-3-

シクロヘキシルプロパン-1-オン (95.9 g, 382 mmol) を収率 95 % で得た。

【0033】

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) σ : 1.08–1.51 (5 H, m), 1.58–1.95 (6 H, m), 3.23 (1 H, dd, $J=4.4$ Hz, 16.8 Hz), 3.56 (1 H, dd, $J=8.8$ Hz, 16.8 Hz), 4.52 (1 H, ddd, $J=4.4$ Hz, 4.4 Hz, 8.8 Hz), 7.42–7.65 (3 H, m), 7.96 (2 H, d, $J=7.0$ Hz)。

【0034】

実施例 2

調製例 1 と同じ製法で得られた 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを原料とし、36%塩酸 (180 g) を 15%塩酸 (250 ml) に替えた以外、実施例 1 と同じ反応及び後処理操作を行い、目的物の 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (92.0 g, 366 mmol) を収率 91 % で得た。

【0035】

実施例 3

調製例 1 と同じ製法で得られた 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを原料とし、塩酸 (180 g) を塩化水素ガス (20 °C, 12300 ml, 511 mmol) に替え、-20 °C で反応を行った以外、実施例 1 と同じ反応及び後処理操作を行い、目的物の 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (97.1 g, 407 mmol) を収率 96 % で得た。

【0036】

実施例 4

滴下ロート及び攪拌機を備えた 1000 ml の 3 口フラスコに、実施例 1 で得られた 1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (50 g, 199 mmol) 及びジクロロメタン (300 g) を仕込み 0 °C に冷却した。次いでこれに、トリエチルアミン (30 g, 296 mmol) を 1 時間か

けて滴下後、45℃に加熱し、同温度で4時間反応を行った。

【0037】

反応終了後、室温に冷却、水洗(150ml)、1N-塩酸洗浄(150ml×2回)、飽和重曹水洗浄(240ml×2回)を行い、乾燥、濃縮することにより粗製の1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンを得た。さらにシリカゲル(50g)を充填したショートカラムで精製することにより目的物の1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オン(40.6g, 189mmol)を得た(収率95%)。またHPLCによる純度測定結果は97%であった。

【0038】

実施例5

実施例1と同じ製法で得られた1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを用い、トリエチルアミン(30g, 296mmol)を4-ジメチルアミノピリジン(26.9g, 220mmol)、反応温度を20℃とした以外、実施例4と同じ反応操作及び後処理を行った。

【0039】

得られた1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オン(41.5g, 193mmol)は収率97%で、HPLC純度は98%であった。

【0040】

実施例6

実施例1と同じ製法で得られた1-フェニル-3-クロロ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オンを用い、トリエチルアミン(30g, 296mmol)を炭酸ナトリウム(53.0g, 500mmol)、18-クラウン-6-エーテル(2g)、反応温度を50℃とした以外、実施例4と同じ反応操作及び後処理を行った。

【0041】

得られた1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オン(39.7g, 185mmol)は収率93%で、HPLC純度は94%であった。

【0042】

比較例 1

実施例 1 で得られた 1-フェニル-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン (50 g, 215 mmol) を用い、36%塩酸を濃硫酸 (100 g, 1.01 mol) に替え、0℃で2時間反応を行った。

【0043】

反応終了後、水洗 (500 ml × 2 回)、飽和の重曹水洗浄 (200 ml × 4 回)、分液、乾燥、濃縮することにより、粗製の 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロパン-1-オンを得た。

【0044】

得られた粗製の 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロパン-1-オンをシリカゲル (50 g) によるショートカラムクロマトグラフィーでの精製を行い目的物 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロパン-1-オン (36.3 g, 169 mmol) を得たが、HPLC 測定において純度 83% と低純度であった。

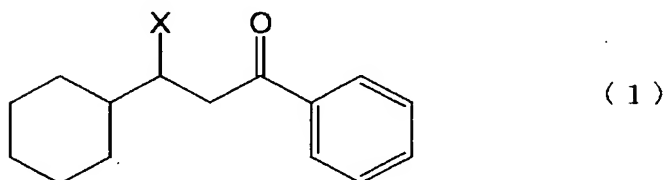
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 工業的に有用な 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンを高純度で得る新規製法を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (1)

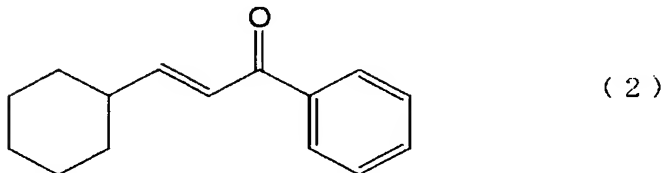
【化 1】



(式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。)

で示される新規中間体 (1-フェニル-3-ハロゲノ-3-シクロヘキシルプロパン-1-オン) を経由し、これを塩基で処理することにより、下記式 (2)

【化 2】



で示される 1-フェニル-3-シクロヘキシル-2-プロペン-1-オンを高純度で得る。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 7 9 1 4 8
受付番号	5 0 2 0 1 4 3 2 3 5 0
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 4 年 9 月 2 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 9月25日
-------	-------------

次頁無

出願人履歷情報

$$[0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 3 \ 3 \ 0 \ 0]$$

東ソ一株式会社

東ソー株式会社